

PAT-NO: JP404138169A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 04138169 A  
TITLE: LIVING BODY INTERNAL FILLER  
PUBN-DATE: May 12, 1992

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

SHIGEMASA, YOSHIHIRO  
TOKURA, SEIICHI  
MATSUHASHI, AKIRA  
MINAMI, SABURO  
OTA, HISAKADO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

TOTTORI UNIV  
SAN FIVE KK

COUNTRY

N/A  
N/A

APPL-NO: JP02262204  
APPL-DATE: September 28, 1990

INT-CL (IPC): A61L027/00

ABSTRACT:

PURPOSE: To contribute to the sufficient growth of a granulation tissue, and form an organized material in a living body to cure an intractable trauma by forming an in vivo filler of a composite body of chitin or a chitin derivative with a reinforcement, or a composite body of chitin or the chitin derivative, an antibiotic, and the reinforcement.

CONSTITUTION: The chitin to be used is a polysaccharide consisting of poly-N- acethyl-D-glycosamine polycondensed by (1-4) bond which is contained in Crustacea such as lobster and crab, insects such as locust and

beetle, and  
cuttlebone, and naturally present with a wide distribution, and has a  
structure  
similar to cellulose. Besides the chitins obtained by purifying the  
natural  
materials, chitins having deacetylating degrees within 50% are also  
included.  
Various chitin derivatives obtained by chemically deforming chitin  
are also  
included. The chitin derivatives include etherified chitins such as  
carboxymethylated chitin and hydroxyethylated chitin, acetylated  
chitins, and  
sulfonated chitins. As a reinforcement, nonwoven fabrics of  
polyesters,  
polypropylene, and cellulose are used.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-138169

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)5月12日

A 61 L 27/00

C 7038-4C

審査請求 有 請求項の数 5 (全8頁)

⑮ 発明の名称 生体内充填剤

⑯ 特 願 平2-262204

⑰ 出 願 平2(1990)9月28日

⑱ 発 明 者 重 政 好 弘 鳥取県鳥取市美萩野1丁目48番地

⑲ 発 明 者 戸 倉 清 一 北海道札幌市西区八軒五条西4丁目1番地13号

⑲ 発 明 者 松 橋 皓 鳥取県鳥取市湖山町西1丁目357 鳥取大学白浜宿舎RA-12

⑲ 発 明 者 南 三 郎 鳥取県鳥取市湖山町北3丁目251 合同宿舎湖山住宅RC K3-401

⑲ 発 明 者 太 田 寿 門 鳥取県鳥取市湖山町東5丁目133番地 サンファイブ株式会社内

⑳ 出 願 人 鳥 取 大 学 長 鳥取県鳥取市湖山町南4丁目101番地

㉑ 出 願 人 サンファイブ株式会社 鳥取県鳥取市湖山町東5丁目133番地

㉒ 代 理 人 弁理士 和 田 昭

明 細 書

1. 発明の名称

生体内充填剤

2. 特許請求の範囲

(1) キチンあるいはキチン誘導体と補強材との複合体よりなる生体内充填剤。

(2) キチンあるいはキチン誘導体と抗生物質および補強材との複合体よりなる生体内充填剤。

(3) 上記(1)あるいは(2)で得られる複合体にさらにキチンあるいはキチン誘導体オリゴマーをスプレー塗布してなる生体内充填剤。

(4) キチン誘導体がキトサンである請求項(1)、(2)または(3)記載の生体内充填剤。

(5) 補強材がポリエステル、ポリプロピレン、セルロース系等の不織布である請求項(1)、(2)または(3)記載の生体内充填剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は、キチンあるいはキチン誘導体と補

強材との複合体よりなり、マクロファージ活性化能を有し、創傷治療効果、欠損保護効果等を発揮し、置換組織として器質化する生体内充填剤に関するものである。

(従来の技術)

キチン、キトサンに関らず、創傷治癒促進を目的として種々の治療剤が開発されているが、熱傷、植皮のための採皮部、植皮部など、皮膚欠損症に対しても創傷被覆保護剤として多くの材料が提案され、かつ商品化されている。創傷被覆保護剤は主に合成物からなるものと、天然物からなるものに分類される。合成物からなるものとしては、ナイロン繊維やポリエステル繊維からなるビロード風合いのシート、織物、ポリウレタン多孔体シート、架橋ポリビニールアルコール多孔体シート等があり、天然物からなるものとしては、コラーゲン不織布(例えば商品名メイバック、明治製薬社製)、凍結豚皮(商品名メタスキン、三井製薬社製)、フィブリン膜等がある。

最近、生体への親和性がよいことから、天然物

由来のバイオロジカルドレッシングが注目されており、皮膚欠損傷の保護剤として使用されている。しかし、これらの製剤は創傷被覆保護剤としての機能を完全に果たし得るものではなく、素材あるいは形状等についてなお検討が進められている。

一方、体表面損傷のみならず、腫瘍や腫瘍摘出術などによる生体内深部軟部組織欠損においても、創傷治癒促進のため生体内充填剤の埋没が必要である。しかし、生体内充填剤は専ら人工乳房、義鼻、義眼など特定の軟組織の欠損に対し、単に形状維持のための整形の目的で利用されているに過ぎない。形状維持のための代替素材としては、主としてシリコン、塩化ビニール、発泡スチロールなどの合成物が利用されているが、これらは物理的に形状を整えるため生体内に埋没するだけで、素材自体には創傷治癒促進作用はない。

現在、生体内深部軟部組織の欠損傷に対し、治癒促進をはかる目的で創腔内に埋没する充填剤はほとんど開発されておらず、わずかに止血剤とし

てゼラチンスポンジ（商品名スポンゼルー山之内製薬社製、ゼルフォーム住友・アップジョン社製）が代用されることがあるが、充填、埋没を必要とする大きな欠損傷には適さない。特に内股部、腋下部及び顎下部等は皮下組織が粗であり、かつ重要な神経及び大血管を有しており、縫合による創腔の閉鎖は極めて困難なものとなる。従来では排液ガーゼを挿入し、ひたすら肉芽組織の増生を待つしかなく、治療期間も長引き患者（動物も含めて）にとって極めて負担が大きいものであった。

（発明が解決しようとする課題）

皮膚欠損傷に対する創傷被覆保護剤として従来から市販されているコラーゲン不織布や凍結豚皮等のバイオロジカルドレッシングは、創傷被覆保護剤として必ずしも十分なものではない。その欠点の1つは、まず、創面への密着性が十分でないことである。一般に被覆保護剤は、その機能が完全なものは不可能としても、ある程度の人工皮膚的な働きを要求される。即ち、治療の間創面に対

して保護剤が一体となって働かし、治癒に向かうのが好ましい。保護剤による創面への密着性が悪いと、患部界面に滲出液が多量にたまり、乾燥が遅れ、結果的に表皮形成が遅れることになる。第2に滲出液によって保護剤が早期に分解され易い欠点がある。これは、保護剤としての機能を失うだけでなく、外部感染の原因になり、十分な表皮形成が行なわれないのはもちろんである。第3に、創面に発生する滲出液を外部に移動させる能力も小さく、患部に滲出液が貯留し易く、創面の治癒が遅れる原因ともなっている。従って、生物材料のもので、上記の欠点を改良した保護剤の開発が待望されていた。

一方、皮膚損傷に対する創傷被覆保護剤と同様に創内に大きな死腔をつくる皮下組織、筋肉などの生体軟部組織の欠損傷は創腔内に充填剤を埋没し治癒をはかることが必要である。この場合、充填剤は完全に生体内に埋没されるため、生体親和性とともに置換組織として器質化されるものでなければならず、創傷被覆保護剤と同様の特性が要

求される。現在創傷被覆保護剤の開発が進められているが、創腔内埋没充填剤の開発もまた望まれている。

キチン、キトサン繊維は生物材料であり、生体との親和性に優れているので、それからなる不織布、織物、編物等は創面保護剤、創傷治癒促進剤あるいは創腔内充填剤として好ましいものであることが予想される。しかしながら、これらキチン、キトサンからなるシートは、従来のバイオテクノロジカルドレッシングと比べてかならずしも優れた創傷被覆保護剤、創傷治癒促進剤といえるものではなかった。例えば、キトサン繊維からなる不織布などを創部に接触させた場合、創部から滲出される体液によって溶解され易いという欠点をもっている。それゆえ、治療中に保護剤面に孔が開き、保護剤としての効果を失い好ましいものではなく、また創腔内に充填埋没した場合、滲出液の貯留による障害が予想される。

（課題を解決するための手段）

本発明はキチン、キトサン繊維あるいはシート

の生体における組織損傷、とくに深部軟部組織欠損傷に対し、創腔内に充填し、治癒促進をはかる上で、体液によって溶解され易いという欠点を改良すべく検討の結果なされたものであり、キチンあるいはキチン誘導体と補強材との複合体、またはキチンあるいはキチン誘導体と抗生物質および補強材との複合体よりなる生体内充填剤とすることによって良好な肉芽組織の増生をもたらし、かつ、生体内で器質化し難治の創傷を治癒せしめることのできる生体内充填剤を提供することを目的とするものである。

#### (作用)

以下、この発明の生体内充填剤について、詳しく説明する。

この発明に用いられるキチンはエビ、カニ等の甲殻類、バッタ、カブトムシ等の昆虫類、イカの甲等に含まれて自然界に広く分布して存在するβ(1→4)結合で重縮合したポリ-N-アセチル-D-グルコサミンよりなる多糖類であり、セルロースに類似した構造を有している。このような

構造から推測できるように、キチンは化学的に安定であり、温和な条件下ではほとんどの試薬と反応しない。また、これまでキチンを温和な条件下で溶かす適当な溶剤も見出されていなかったのがキチンは極めて取扱いにくく、そのためほとんど利用されていないのが現状である。しかし、近年腫瘍の免疫療法に多糖類を用いる試みがなされ、キトサンを有効成分とする抗腫瘍剤が優れた抗腫瘍活性を有することが提案されている(特公昭59-27826号公報)。

また、キチンやその誘導体及びC-6置換体はリゾチーム受容性が高く、生体内消化性に優れ、生体親和性があり、細胞レベルでの馴染みがよく、血清中の中分子量の物質透過性が高く、血清タンパク質などの血液成分の吸着能が大であり、また、キチンの脱アセチル化が進むに従って免疫原性が高くなることも予想されている。さらに脱アセチル化度70%のキチンが最も高いマクロファージ活性化能を示すことも知られている。

本発明におけるキチンとは、天然物から精製し

て得られるキチン以外に、脱アセチル化度が50%以内のキチンをも含む。また、キチンを化学的に変性して得られる様々なキチン誘導体も含まれる。キチン誘導体としては、例えばカルボキシメチル化キチン、ヒドロキシエチル化キチンなどのエーテル化キチン、アセチル化キチン、スルホン化キチンなどがあげられる。エステル化物としては、例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、イソプロピオン酸、イソ酪酸、イソ吉草酸、安息香酸、ケイ皮酸、サリチル酸、アントラニル酸、フタル酸などのカンボン酸類、硫酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸などのスルホン酸類、炭酸類あるいはそれらの無水物のエステル化物があげられる。

尚、この発明ではキチンの脱アセチル化物であるキトサンをもキチン誘導体として総称する。

キチンを脱アセチル化して得られるキトサンを繊維化後、不織布とする方法やキトサンが創部の治癒促進剤としての効果を有することは、特開昭56-26049号、59-88424号、62

-170254号などに提案されている。さらに、キトサンは水や低分子物質を透過する性質を具備し、抗凝血性にも優れていて生体組織との親和性も良好であり、組織反応を生ぜず、バイオマテリアルとしての性能があり、マイクロカプセル材料、透析膜、人造臓器、手術用材料、血管補強材料等への応用が図られている。

以上のことより、深部組織欠損傷に対する置換材としては、キチン、キトサンと適当なる弾力性、強度、硬度を有した補強材との複合体がより効果性の高い生体内充填剤であることが予想される。

ポリエステルは生体の中で安定した性質を持ち、抗血栓性、生体と拒否反応を起こさず生体親和性に優れているほか、耐久性も高い。また、ポリエステル繊維を成形加工した人工血管として利用されており、その人工血管は繊維間の網目に生体細胞が成長することで血管内で血液が固まるのを防ぐ効果を有している。生体血管との適合性にも優れ、手術中、手術後の漏血も少ない。又、人

工肺用膜としてポリテトラフルオロエチレンやポリプロピレンのような疎水性ポリマー多孔性膜も使用されるようになってきている。これらは多孔性でガスは通すが疎水性がある。

セルロースは太陽エネルギーを利用して水と炭酸ガスから生体内で合成され、とりわけ植物の形を特徴づけ、その生命を維持していくための物質であり、人間生活とは住宅材料、衣料あるいは紙、パルプとして密接な関係をもってきた。近年このセルロースに新しい機能性を付与すべく種々の工夫がなされている。特に旭化成工業株式会社の「商品名、ベンリーゼ」なる不織布は世界で唯一のセルロース連続長繊維スパンボンドであり、製造法は、精製されたコットンリンターという高純度のセルロース原料を銅アンモニア錯体として溶解し、湿式紡糸してウェブを形成したのち、銅アンモニアレーヨンに特有の繊維同志の自己接着性を利用してボンディングした不織布である。この不織布は全くバインダーを用いていないこと、連続長繊維からなること、などから衛生的でかつ

安全性に優れ、各種滅菌法に対しても安定で、脱落繊維による短繊維ゴミを発生しないことから、メディカル分野、エレクトロニクス分野、バイオインダストリー分野で高い評価を得ている。

この発明に使用される補強材としては物質分離、構造支持などの物理的機能、非毒性と可滅菌性を有し、生体拒否反応を示さない材料であって、これとキチンあるいはキチン誘導体との複合体よりなる生体内充填剤が医療用として用いられる場合に手術部位に対して好ましい強度、柔軟性、硬度、形状を有するものであれば特に限定されるものではないが、なかでもポリエステル、ポリプロピレン、セルロース系等の不織布が好ましく使用される。

次にこの発明の生体内充填剤の製造法について説明する。

(1) 精製キチン0.1～10g（乾燥重量）を水50ml中にホモジナイザーまたはミキサーで40℃以下にて離解（分散、膨潤）し、これを0.5～4.0g/lとなるように所定量の水あるいはメタノール、エタ

ノール等のアルコール類あるいはアセトン等の有機溶媒に注いだ。得られたキチン懸濁液を約200mlづつ吸引式パッチ型抄紙装置を用いて厚さ0.1～5.0mmの厚手の補強材（ポリエステル系不織布）の上に抄いてキチン層を有する複合シートを作成した。（複合シートの厚さは初期のキチン濃度で調節すればよい。）

かくして得た複合シートの抄紙キチン面の反対側から真空ポンプで吸引することによりキチン紙と補強材との密着性、絡み合いを高めた後、10～80℃で濾紙等の吸湿性素材に挟み、乾燥することにより生体内充填剤を得た。

(2) ホモジナイザーまたはミキサーを使用して40℃以下で水中で精製キチンを離解して0.5～8.0%のキチン懸濁液を調製する。

1.0～5.0mm厚の補強材に上記調製したキチン懸濁液を含浸し、凍結乾燥する（必要によりこの操作を2～3回繰り返す）ことによりスポンジ状の生体内充填剤を得た。

(3) 槽内に濃度0.1～12.0%の精製キチン粉末の

水懸濁液1を収容した図示の装置を使用して1.0～5.0mm厚の補強材（ポリエステル系不織布）2を連続して懸濁液1中を通過させて補強材2の両面に懸濁液1を塗り付け、次いでロール3で圧延後、100～130℃で乾燥することにより生体内充填剤を得た。

(4) 精製キチンをホモジナイザーを用いて水中で40℃以下で離解し、キチン濃度0.5～3.0%のキチン懸濁液を調製する。

0.01～0.5%濃度のキトサン乳酸塩あるいは酢酸塩水溶液に前記調製したキチン懸濁液をキチン濃度が0.01～0.4%となるように加えて抄紙原液を得た。

次いで、連続抄紙機を用いて0.05～1.0mm厚さの薄手の補強材（セルロース系不織布）上に抄紙して生体内充填剤を得た。

(5) (3)で用いたと同じ装置を使用し、槽内にキチンを脱アセチル化して得たキトサンを水中に懸濁した濃度0.1～12.0%のキトサン懸濁液を入れ、1.0～5.0mm厚さの補強材（セルロース系不織

布)を連続して懸濁液中を通過させて補強材に懸濁液を塗付け、次いで圧延しながら100～130℃で乾燥して生体内充填剤を得た。

(5) 2～6%酢酸水に精製キトサンを0.1～0.3%溶解し、この溶液を一定速度で流れる補強材(セルロース系不織布)上に機械的に塗布した。その後、この補強材をKOH-エチレングリコール液中に定速で通過させて固定させた。

次いで、40～60%エタノール-水、及び脱イオン水中をゆっくり通過させて洗浄を繰返し、最終的にエタノール中で脱水後、風乾して生体内充填剤を得た。

(7) ホモジナイザーまたはミキサーを使用して、精製キチンを0.5～8.0%のキチン懸濁液として40℃以下で離解することにより、予め粘稠キチン溶液を調製した。

この粘稠キチン溶液500mlに抗生物質オキシテトラサイクリン5～100gを添加し、この溶液を1.0～5.0mm厚の補強材に含浸し、凍結乾燥する(必要によりこの操作を2～3回繰返す)こと

また、この発明で得られる生体内充填剤に、さらにキチンあるいはキトサンオリゴマーをスプレー塗布することにより、治癒効果を一層促進することができる。

#### (実施例)

次にこの発明を実施例により詳細に説明する。  
実施例1

イカ甲より得たキチン粉末(日本水産社製)1.5gを水1lに懸濁して得たキチン懸濁液を補強材として用いるポリエステル不織布上に抄紙した後、抄紙キチン面の反対側から真空ポンプで吸引することによりキチン紙と補強材との密着性や絡み合いを高めた後、20～30℃で濾紙に挟み、乾燥することにより生体内充填剤Aを得た。

かくして得た生体内充填剤Aを使用した臨床例と治療効果について説明する。

(1) 上記で得た生体内充填剤を犬の会陰ヘルニア孔への充填剤として用いた。会陰部を切開後ヘルニア孔を確認し、その創腔にフィットするように充填剤をロール状に巻き、直腸の走行に添うよう

によりスポンジ状の生体内充填剤を得た。

(2) 上記(1)～(5)で得た複合体(生体内充填剤)にさらにキチン、キトサンのオリゴマーあるいは抗生物質の1～10%水溶液または水-エタノール混合溶液をスプレー含浸して生体内充填剤とした。

上記した各種製法によって得られるこの発明の生体内充填剤は滅菌後手術部位へ使用することが好ましく、滅菌法としては、従来の蒸気滅菌あるいはエチレンオキサイドガスによる滅菌(EOG滅菌)などがある。

また、この発明の生体内充填剤には上記したようにオキシテトラサイクリン(OTC)やその他の抗生物質を含浸あるいは内包させることも効果的である。

尚、この発明でキチン粉末を均一な粒子に粉砕し、水中に分散してから凍結乾燥したのち、蒸気滅菌することによりスポンジ状キチンが得られるが、このものは補強材と複合化することなくスポンジ状キチンそのみでも生体内充填剤として用いて初期の効果を達成しうる場合もある。

に挿入し、充填剤と会陰筋膜、尾骨筋および肛門括約筋を2～3針縫合し、その上に皮下組織を埋没縫合して最後に皮膚縫合し手術を終了した。

手術時間は30分以内に短縮された。

かくして、この発明の生体内充填剤の充填によってヘルニア孔は消失し、さらに直腸走行の骨盤腔内における直線性が保たれた。

手術後、直ちに術前の排便時の苦痛と便秘は消失し、治癒した。また充填剤の挿入に対する全身反応および皮膚反応は全く認められなかった。

(2) 生体内充填剤を牛の膈ヘルニア縫合部の補強材として皮下にシートのまま埋没させ、シートの周囲を腹直筋に結節縫合して固定した。

牛の膈ヘルニアの手術では腹圧によって縫合部が吻開することが多々見られるが、応用例は良好な治癒経過をたどり、皮膚縫合部も第1期癒合をみた。これにより、この発明の生体内充填剤には縫合創の裂開予防に対する補助的効果が期待できると考えられる。

(3) 牛の前肢の突球に対する深指屈腱伸長術の腱

の補強材として生体内充填剤を用いた。深指屈趾に楔状切開を加えつつ球節を正常な位置まで伸張させると、切開部の深指屈趾は紐状に細く牽引された状態となり、この部位に長方形の生体内充填剤を半折りにして、その両端を深指屈趾に2号のナイロン糸を用いてclosed-loop縫合で縫着した。筋膜・皮下組織および皮膚を型通りに縫合閉鎖し、キャストリングテープによる外部固定を1週間実施したところ、完全な治癒をみた。

かくして、この発明の生体内充填剤は趾の補強材として効果が認められた。

(4) 美容を目的とした牛の除角を実施し、皮下に生体内充填剤をシート状に挿入し、皮膚を縫合した。しかし2週間後に皮膚が剥開し、充填剤が露出した。除角部位の皮膚は余裕がなく、充填剤の挿入によって、更に皮膚緊張が高まったため、剥開したものと考えられる。剥開時の創内には充填剤に対する炎症性反応はみられなかった。

(5) 実施例1で得られた生体内充填剤の効果を確認するため、該生体内充填剤およびポリエステル

不織布を6匹の雑種成犬(8~10kg)の腰背部、腰仙部の皮膚下4個所に夫々埋め込み、手術後2、4、8、18日目に埋め込んだ部分を切り取り、組織学的な観察を行なった。

取出し時の分泌物についてもギムザ染色標本を鏡検した。

実施期間中は何れの場合もマクロファージが活性化され、また新鮮な好中球(白血球の一種)が認められたが、この発明の生体内充填剤を用いた方がその効果は著しかった。

補強材と皮下組織との癒着も日々進行したが、充填剤では器質化と補強材の中に中程度の動脈、静脈の血管新生が順調にみられたのに対し、ポリエステル不織布のみでは肉芽は貧血色を呈し、毛細血管の生成および繊維芽細胞の増殖は貧弱であった。充填剤を用いた場合は周囲の肉芽組織には繊維芽細胞の増殖と活性化が特に顕著であった。以上の臨床例と治療効果は第1表にまとめて示した。

実施例2

イカ甲より得たキチン粉末(日本水産社製)20gを20~40メッシュの均一な粒子に粉碎し、水0.5ℓに分散したのち、その250mlをポリエステルレーヨン混合不織布(厚さ2mm、直径6cm)に含浸して、凍結乾燥する。この操作を2回行なって得られた物を120℃で蒸気滅菌することにより生体内充填剤Bを得た。

この生体内充填剤Bを用いた臨床例とその治療効果については第1表に示すが、表中No.1~8のうちNo.5および6は閉鎖された清浄創であり、他のものは開放性の汚染創である。清浄創では生体内充填剤Bをその死腔が完全に埋まるまで数枚重ねて充填し、その上の皮下組織を縫合した。

従って、充填部の埋没縫合は数層となった。No.5、6の両例はともに犬の悪性腫瘍(No.5:悪性混合腫瘍、No.6:セルトリー細胞腫)であるが、皮膚はともに第1期癒合を認めた。No.1~4および7、8については創をメスで切開開大したのち、腫瘍では排膿し、創腔をオキシドールおよびヒビディールで洗浄した。次いでスポンジ状キチ

ンを適当な大きさに裂断し、創腔内に止血鉗子と有溝探子を用いて充填した。

No.2、7、8の例では1回の挿入で創は10~14日で肉芽が増生し、皮膚の形成がみられ治癒した。

No.3および4の猫の皮下腫瘍の例ではスポンジ状キチン挿入後直ちに浸出は停止したものの5~7日で再浸出がみられるようになった。しかし、この浸出は炎症性のものではなく、キチンの生体内溶解による反応と考えられ、創腔内には良好な肉芽の増生が認められた。創の治癒には数度のスポンジ状キチンの挿入を要した。一方、治療期間を通じて創腔を覆う皮膚の萎縮は全く認められなかった。No.1の猫の尾咬傷では創が尾骨に及んでおり、スポンジ状キチンの充填だけでは滲出液を止めることができなかった。猫の尾はかなりの運動性を有しており、常に充填したスポンジ状キチンに外力がかかり、移動しやすい場所においては、創の治癒効果は低下するものと考えられる。

実施例3



実施例2の生体内充填剤B製造におけるキチン粉末分散液に抗生物質のオキシテトラサイクリン(OTC)40gを分散させた以外は実施例2と同様にして生体内充填剤Cを得た。

この抗生物質入り生体内充填剤Cを第1表に示す実施例3の№1～3の臨床例に用いた。

№1および№2は猫の皮下における大腫瘍であり、排膿洗浄後、生体内充填剤Cを細切りして充填した。この生体内充填剤Cでは、実施例2で得た生体内充填剤Bよりも再渗出までの期間が長く、10～14日間効果が持続したが、その後は生体内充填剤Bと同様な再渗出がみられ、1回の挿入による治癒は期待できなかった。肉芽の増生力も生体内充填剤Bと差はみられなかった。

又№3は兎の下顎の腫瘍であり、排膿後洗浄し、生体内充填剤Cを細切りして充填したところ、約2週間で再渗出もみられず良好な肉芽増生が認められた。

尚、第1表中における治療効果の判定は次の通りである。

＋：極めて順調に治癒したもの。

±：手術後粘稠な血様渗出液の貯留、流出をみたが、肉眼的に炎症像もなく良好な肉芽組織の増生したもの。

－：効果のなかったもの。

第 1 表

|      |   | 使用した生体内充填剤の種類 | 臨床動物名 | 病 名    | 治療効果 |
|------|---|---------------|-------|--------|------|
| 実施例1 | 1 | 生体内充填剤A       | 犬     | 会陰ヘルニア | ＋    |
|      | 2 | 〃             | 牛     | 頸ヘルニア  | ＋    |
|      | 3 | 〃             | 〃     | 突球     | ＋    |
|      | 4 | 〃             | 〃     | 除角     | －    |
| 実施例2 | 1 | 生体内充填剤B       | 猫     | 尾咬傷    | －    |
|      | 2 | 〃             | 〃     | 顔面咬傷   | ＋    |
|      | 3 | 〃             | 〃     | 皮下腫瘍   | ±    |
|      | 4 | 〃             | 〃     | 〃      | ±    |
|      | 5 | 〃             | 犬     | 乳房腫瘍   | ±    |
|      | 6 | 〃             | 〃     | 精巣腫瘍   | ＋    |
|      | 7 | 〃             | 〃     | 臀部咬傷   | ＋    |
|      | 8 | 〃             | 猫     | 顔面咬傷   | ＋    |
| 実施例3 | 1 | 生体内充填剤C       | 猫     | 皮下腫瘍   | ±    |
|      | 2 | 〃             | 兎     | 下顎腫瘍   | ±    |

〈発明の効果〉

以上説明したように、この発明の生体内充填剤は、創腔へ埋没させた場合、キチンの効果により

肉眼的に炎症像もなく良好な肉芽組織の増生を示し、生体内充填効果も優れている。

また、この発明の生体内充填剤は創腔へ埋没させた場合、キチンの効果によって生体防御機能としての種々な細胞を遊走させ、まず創内の汚染物や壊死組織を処理させ、さらに繊維芽細胞を刺激して増数し、これに血管系の発達も同時に加わって極めて良好な肉芽組織を発達させるのである。この繊維芽細胞の活性と血管の発達は当然ながら皮膚の癒合を増強せしめ、かつ吻開した創においては従来の治療法ではすみやかな皮膚の萎縮が発現するにもかかわらず、本剤の適用でほとんど皮膚の萎縮が認められず、創の清浄化後の再縫合を極めて容易にする効果を有するのである。

また、さらに繊維芽細胞と血管の侵入によるポリエステルの器質化がすみやかに発現し、欠損部の充填剤として極めて優れた特性を有している。臨床例への応用についても明らかな効果が13/15例に認められており、残りの2例についても肉芽形成の点からは良好な反応が得られており、

生体にとって全く無害であり、この点極めて優れた充填剤であるということができるのである。

#### 4. 図面の簡単な説明

図面はこの発明の生体内充填剤を得るに用いる装置の一例を示す説明図である。

出願人代理人 弁理士 和田 昭

